

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2810264号

(45) 発行日 平成10年(1998)10月15日

(24) 登録日 平成10年(1998) 7 月31日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

識別記号

F I

C 0 8 B 37/16

C 0 8 B 37/16

請求項の数4 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平3-310090

(22) 出願日 平成3年(1991)10月30日

(65) 公開番号 特開平6-25307

(43) 公開日 平成6年(1994)2月1日

審査請求日 平成8年(1996)12月16日

特許法第30条第1項適用申請有り 第41回錯体化学討論  
会講演要旨集、P28、1991-10-7

(73) 特許権者 000004400

オルガノ株式会社

東京都江東区新砂1丁目2番8号

(73) 特許権者 390021636

塩水港精糖株式会社

神奈川県横浜市鶴見区大黒町13番46号

(72) 発明者 蒲池 幹治

大阪府豊中市緑丘2丁目11番5号

(72) 発明者 原田 明

大阪府豊中市新千里北町1丁目22A3-  
204

(74) 代理人 弁理士 三浦 進二 (外1名)

審査官 弘貫 謙二

(58) 調査した分野(Int.Cl.<sup>8</sup>, D B名)

C08B 37/16

(54) 【発明の名称】 ゲスト高分子がエンドキャップされた $\alpha$ -サイクロデキストリンの包接化合物及びゲスト高分子  
がエンドキャップされたサイクロデキストリンの包接化合物の製造方法<sub>1</sub><sub>2</sub>

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 包接格子を構成する $\alpha$ -サイクロデキストリン分子にポリエチレングリコール分子が串刺し状に包接されており、且つ前記 $\alpha$ -サイクロデキストリン分子が前記ポリエチレングリコール分子から脱離できなくするに充分嵩高い封鎖基で前記ポリエチレングリコール分子の両末端が化学修飾されていることを特徴とするゲスト高分子がエンドキャップされた $\alpha$ -サイクロデキストリンの包接化合物。

【請求項2】 前記の嵩高い封鎖基が、2, 4-ジニトロフェニルアミノ基であることを特徴とする請求項1に記載のゲスト高分子がエンドキャップされた $\alpha$ -サイクロデキストリンの包接化合物。

【請求項3】 サイクロデキストリンとエーテル結合含有高分子化合物とを包接化反応させ、前記エーテル結合

含有高分子化合物の両分子末端を前記サイクロデキストリンの分子が前記エーテル結合含有高分子化合物の分子から脱離できなくするに充分嵩高い封鎖基で化学修飾することを特徴とするゲスト高分子がエンドキャップされたサイクロデキストリンの包接化合物の製造方法。

【請求項4】 前記サイクロデキストリンが $\alpha$ -サイクロデキストリンであり、前記エーテル結合含有高分子化合物がポリ(エチレングリコール)ビスアミンであり、この両高分子末端に2, 4-ジニトロフェニルフルオリドを反応させることにより、前記嵩高い封鎖基としての2, 4-ジニトロフェニルアミノ基で前記化学修飾を行うことを特徴とする請求項1に記載のゲスト高分子がエンドキャップされたサイクロデキストリンの包接化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なタイプのサイクロデキストリンの包接化合物に関し、特に、ゲスト高分子がエンドキャップされた (end-capped)  $\alpha$ -サイクロデキストリンの包接化合物に関する。更に、本発明は、ゲスト高分子がエンドキャップされたサイクロデキストリンの包接化合物の製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、生体系における特異的な非共有結合的分子間相互作用の重要性の認識が高まって来るに従って、非共有結合的集合体 (noncovalent assembly) の化学、即ち、超分子化学 (supramolecular chemistry) への関心が高くなってきた。超分子化学で扱う超分子錯体とは、二つ以上の分子が非共有結合的に近づき合って一つの複合体を形成し、それぞれの分子のそれぞれ異なった機能を組織化し、それぞれ単独の分子では出せなかった新しい機能の発現もできるような一種の複合分子とも言えるべきものである。

【0003】このような超分子の一つとして、一分子中に非共有結合的に一体化した回転子 (rotor) と軸 (axis) との二種の実在物からなり且つ該回転子が該軸から脱離できないように該軸がエンドキャップされた構造のロタキサン (rotaxane) 型錯体が知られている。最近、メチル化された  $\beta$ -サイクロデキストリンを「回転子」分子とするロタキサンが合成された (John S. Manka and David S. Lawrence, J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 2440) 及び「Taka Venkata S. Rao and David S. Lawrence, J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 3614」)。

【0004】かかるロタキサンは、「回転子」分子としての一個又は二個のメチル化  $\beta$ -サイクロデキストリン分子が一個の「軸」分子を包接するものである。

## 【0005】

【発明が解決しようとする問題点】本発明者等は、前述したような超分子の特異的な機能の発現の可能性に鑑みて、「回転子」分子としての多数のサイクロデキストリン分子が一個の「軸」分子を包接し且つ該「軸」分子の両末端が封鎖されているようなロタキサンを調製すれば、一個の「軸」分子当り多数の「回転子」分子が存在し、しかも両種の分子は互いに脱離できない一種の複合分子を構成しているという特殊性のために、更に新たな機能の発現や組織化の展望も開けると考え、上記のようなロタキサンを提供せんとし、鋭意研究を行った。

## 【0006】

【問題点を解決するための手段】本発明者等は、 $\alpha$ -サイクロデキストリンがポリエチレングリコールと高収率で結晶性の包接化合物 (包接錯体) を生成することを見出した (特願平2-32542号)。この包接化合物は、高分子化合物をゲスト分子とする最初のものである。ポリエチレングリコール分子は、ホスト分子としての多数の  $\alpha$ -サイクロデキストリンが形成するトンネル

中に包接されていると考えられる。

【0007】従って、本発明者等は、先ず上記のポリエチレングリコールと  $\alpha$ -サイクロデキストリンとの包接化合物のゲスト高分子としてのポリエチレングリコール鎖の両末端を嵩高い封鎖基で化学修飾することを考え、鋭意検討の結果、本発明を完成するに至った。

【0008】即ち、本発明によれば、包接格子を構成する  $\alpha$ -サイクロデキストリン分子にポリエチレングリコール分子が串刺し状に包接されており、且つ前記  $\alpha$ -サイクロデキストリン分子が前記ポリエチレングリコール分子から脱離できなくするに充分嵩高い封鎖基で前記ポリエチレングリコール分子の両末端が化学修飾されていることを特徴とするゲスト高分子がエンドキャップされた  $\alpha$ -サイクロデキストリンの包接化合物が提供される。

【0009】本発明のゲスト高分子がエンドキャップされた  $\alpha$ -サイクロデキストリンの包接化合物においては、前記の嵩高い封鎖基が2, 4-ジニトロフェニルアミノ基であるのが好ましい。

【0010】また、本発明によれば、サイクロデキストリンとエーテル結合含有高分子化合物とを包接化反応させ、前記エーテル結合含有高分子化合物の両高分子末端を前記サイクロデキストリンの分子が前記エーテル結合含有高分子化合物の分子から脱離できなくするに充分嵩高い封鎖基で化学修飾することを特徴とするゲスト高分子がエンドキャップされたサイクロデキストリンの包接化合物の製造方法も提供される。

【0011】本発明のゲスト高分子がエンドキャップされたサイクロデキストリンの包接化合物の製造方法の具体的実施態様においては、前記サイクロデキストリンが  $\alpha$ -サイクロデキストリンであり、前記エーテル結合含有高分子化合物がポリ (エチレングリコール) ビスアミンであるのが好ましく、この両高分子末端に、例えば、2, 4-ジニトロフェニルフルオリドを反応させることにより、前記嵩高い封鎖基としての2, 4-ジニトロフェニルアミノ基で前記化学修飾を行えば、ゲスト高分子がエンドキャップされた  $\alpha$ -サイクロデキストリンの包接化合物が調製される。

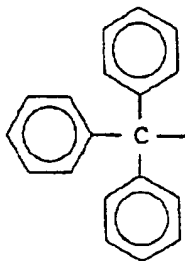
【0012】また、本発明者等は、 $\beta$ -サイクロデキストリン及び  $\gamma$ -サイクロデキストリンが、ポリプロピレングリコールと上記と同様に包接化合物を作ることを見出した (特願平2-116861号)。これらの包接化合物も、上記の  $\alpha$ -サイクロデキストリンとポリエチレングリコールの包接化合物の場合と同様に、包接化合物のゲスト分子であるポリプロピレングリコールの両高分子末端を嵩高い封鎖基で化学修飾することができる。

【0013】なお、本明細書で、単に「ポリエチレングリコール」、「ポリプロピレングリコール」などと言っても、これらの両分子末端が変成されている場合も含めた意味である。

【0014】上記の嵩高い封鎖基の他の例として、例えば、上記の「2, 4-ジニトロフェニル基」の「2, 4-ジニトロフェニル基」の代わりに、下記の「化1」の化学式で表されるトリチル基、下記の「化2」の化学式で表されるダンシル基 (dansyl group)、2, 4, 6-トリニトロフェニル基で置き換えた様な嵩高い基を挙げることができる。

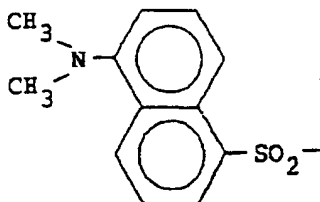
【0015】

【化1】



【0016】

【化2】



【0017】 $\alpha$ -サイクロデキストリン ( $\alpha$ -CD) とポリエチレングリコール [PEG、例えば、両分子末端を変成したものとしてポリ (エチレングリコール) ビスアミン (PEG-BA)] の包接化合物並びに  $\beta$  又は  $\gamma$ -サイクロデキストリン ( $\beta$ -又は  $\gamma$ -CD) とポリプロピレングリコール (PPG) の包接化合物の製造方法を、更に詳しく説明する。

【0018】 $\alpha$ -、 $\beta$ -又は  $\gamma$ -CD 1 モルに対して、PEG や PPG のアルキレングリコール単位 (ユニット) として 2 モル以上となるように両者を水性媒体中で攪拌・混合して、例えば、常温近辺で 10 秒～1 時間反応させる。PEG や PPG を必要以上に多量に使用することはコスト的に高くつき好ましく無い。特に PPG を用いる場合、これが分散状態であることがあるので、超音波攪拌するのが好ましい。生成した沈澱を反応混合物から固液分離する。この固液分離の方法としては、濾過、遠心分離、限外濾過膜等を使用した膜分離などが一般的である。

【0019】次に代表的な封鎖基によるゲスト高分子の両末端の化学修飾方法として、 $\alpha$ -CD と PEG-BA の包接化合物と 2, 4-ジニトロフェニルフルオリド [2, 4-ジニトロフルオロベンゼン (DNFB)] とを反応させる場合の一例を説明する。

【0020】例えば、ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解した上記の包接化合物の溶液に DNFB を加え、例えば、常温近辺で 10 時間～1 昼夜攪拌する。反応混合物を多量のエーテルのような溶剤中に投入し、生成した沈澱をエーテルやジメチルホルムアミド等の溶剤で洗浄し、未反応原料や副生物を除去する。更に、洗浄生成物をジメチルスルホキシドに溶解し、水中に投入、水洗して更に純度を上げてよい。もっと精製するためには、例えば、カラムクロマトグラフィー等の方法に従えばよい。

【0021】上記の 2, 4-ジニトロフェニルフルオリドの代わりに、例えば、トリチルプロマイド、ダンシルクロライド、2, 4, 6-トリニトロフェニルフルオリド等を使用することもできる。

【0022】

【作用】ポリエチレングリコールやポリプロピレングリコール等の高分子化合物をゲスト分子とし、サイクロデキストリン類をホスト分子として串刺し状に包接化した後、該高分子化合物の両高分子末端を嵩高い封鎖基で化学修飾して封鎖すると、かかる嵩高い封鎖基がホスト分子としてのサイクロデキストリン分子の該高分子化合物の鎖からの脱離を妨げ、加熱や溶剤との接触があっても包接化合物がホスト分子とゲスト分子に脱離することが無くなる。

【0023】このような本発明のゲスト高分子がエンドキャップされたサイクロデキストリンの包接化合物は、一個の「軸」分子に多数の「回転子」分子が封鎖された形の最初の合成超分子である。その分子構造が算盤に似ているところから、本発明者等は、これを「分子算盤 (molecular abacus)」と命名した。

【0024】図1は、本発明のポリエチレングリコールがエンドキャップされた  $\alpha$ -サイクロデキストリンの包接化合物の分子構造をモデル的に表した図である。エチレングリコール 2 単位に対し  $\alpha$ -サイクロデキストリン 1 単位の割合で包接されている様子が分かるであろう。ポリエチレングリコール鎖が平面ジグザグとすると、エチレングリコール 2 単位の長さが 7.0 オングストロームであり、 $\alpha$ -サイクロデキストリンの空洞の深さが 7.1 オングストロームであることと良く一致する。 $\beta$ -又は  $\gamma$ -CD と PPG との包接化合物の場合も同様で、プロピレングリコール 2 単位に対し  $\beta$ -又は  $\gamma$ -CD 1 単位である。また、 $\alpha$ -サイクロデキストリンの並び方は、ヘッド-ヘッド (head-head)、テール-テール (tail-tail) と想定される。

【0025】

【実施例】以下、本発明を実施例で更に詳しく説明するが、本発明は実施例により限定されるものではない。

【0026】実施例1

【ポリエチレングリコール分子がエンドキャップされた  $\alpha$ -サイクロデキストリンの包接化合物の調製】ポリ

(エチレングリコール) ビスアミン (平均分子量: 3450) の15重量%水溶液8mlを $\alpha$ -サイクロデキストリンの飽和水溶液100mlに加え、室温で30分間攪拌した。得られた懸濁物を濾過・水洗し、包接化合物沈澱を分離後、乾燥した。

【0027】この包接化合物をジメチルホルムアミド中に投入し、ポリ(エチレングリコール) ビスアミンに対し100モル倍の量の2, 4-ジニトロフルオロベンゼンを加え、室温で一晩攪拌した。得られた反応混合物を、多量のエーテル中に投入した。

【0028】得られた沈澱を濾過し、3回エーテルで洗い、未反応の2, 4-ジニトロフルオロベンゼンを除き、次に、ジメチルホルムアミドで洗い、遊離の $\alpha$ -サイクロデキストリン、ポリ(エチレングリコール) ビスアミン及び副生したジニトロフェニル誘導体を除去した。

【0029】残渣をジメチルスルホキシドに溶解し、水中に投入した。次に、得られた懸濁物を濾過・水洗し、未反応の $\alpha$ -サイクロデキストリン、ポリ(エチレングリコール) ビスアミン及び副生した水溶性ジニトロフェニル誘導体を除去した。

【0030】得られた生成物を集め、エーテルで洗い、その後乾燥した。収率は、60%であった。最後に、溶剤としてジメチルスルホキシドを用い、この生成物をセファデックスG-50 (Sephadex G-50、ファルマシア製) を充填材としたカラムクロマトグラフィーに掛け、精製した。このように精製された生成物は、遊離の $\alpha$ -サイクロデキストリン、ポリ(エチレングリコール) ビスアミン及びジニトロフェニル誘導体を含まず、高純度のものであった。

【0031】〔包接化合物の溶解性〕 $\alpha$ -サイクロデキストリンやポリ(エチレングリコール) ビスアミン、ビス(2, 4-ジニトロフェニル)-ポリエチレングリコールのような各成分、更には $\alpha$ -サイクロデキストリンとポリ(エチレングリコール) ビスアミンとの包接化合物が水溶性であるのに対し、本実施例で得られた生成物は、水にもジメチルホルムアミドにも不溶性であった。

【0032】この生成物は、ジメチルスルホキシドと0.1N苛性ソーダには、溶解性が有った。苛性ソーダの場合は、 $\alpha$ -サイクロデキストリンの水酸基(pK<sub>a</sub>=1.2)がイオン化し、水性媒体に可溶化されるのかも知れない。苛性ソーダに溶解した生成物の溶液を0.1N塩酸で中和すると、直ちに沈澱が生じた。上述の現象は、可逆的であった。

【0033】〔包接化合物のNMR分析〕この生成物の<sup>1</sup>H NMRと<sup>13</sup>C NMRスペクトルは、 $\alpha$ -サイクロデキストリン[ $\alpha$ -CD]とポリ(エチレングリコール) ビスアミン[PEG-BA]の両成分を含む混合物の同様のスペクトルと合致するものであった。但し、生成包接化合物の場合、ピークの広がりがいづらか見られた。

【0034】次に、<sup>1</sup>H NMRの測定結果を挙げる。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (270 MHz): 8.87 (s, 2H, ortho H of phenyl), 8.30 (d, 2H, meta H of phenyl), 7.26 (d, 2H, meta H of phenyl), 5.63 (s, 6Hx20, 0(2)H of  $\alpha$ -CD), 5.48 (s, 6Hx20, 0(3)H of  $\alpha$ -CD), 4.80 (s, 6Hx20, C(1)H of  $\alpha$ -CD), 4.40 (s, 6Hx20, 0(6)H of  $\alpha$ -CD), 3.64-3.74 (m, 24Hx20, C(3)H, C(6)H, and C(5)H of  $\alpha$ -CD), 3.51 (s, 4x82, CH<sub>2</sub> of PEG), 3.24-3.29 (m, 12Hx20, C(2)H and C(4)H of  $\alpha$ -CD).

【0035】<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O+NaOH) (270 MHz): 8.93 (s, 2H, ortho H of phenyl), 8.17 (d, 2H, meta H(1) of phenyl), 7.05 (d, 2H, meta H(2) of phenyl), 4.74 (d, 6Hx20, C(1)H of  $\alpha$ -CD), 3.59-3.75 (m, 24Hx20, C(3)H, C(6)H, and C(5)H of  $\alpha$ -CD), 3.50 (s, 4Hx82, CH<sub>2</sub> of PEG), 3.19-3.32 (m, 12Hx20, C(2)H and C(4)H of  $\alpha$ -CD).

【0036】次に、<sup>13</sup>C NMRの測定結果を挙げる。<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (125.65 MHz): 101.93 (C(1) of  $\alpha$ -CD), 81.69 (C(4) of  $\alpha$ -CD), 73.33 (C(3) of  $\alpha$ -CD), 72.08 (C(2) of  $\alpha$ -CD), 71.53 (C(5) of  $\alpha$ -CD), 69.38 (PEG), 59.74 (C(6) of  $\alpha$ -CD).

【0037】〔包接化合物の燃焼分析〕

実測値 (C<sub>844</sub> H<sub>1444</sub> N<sub>6</sub>O<sub>651</sub> (H<sub>2</sub>)<sub>38</sub> に対する計算値): C: 43.77(44.51), H: 6.82(6.73), N: 0.38(0.48).

【0038】〔ゲルクロマトグラフィー〕溶離剤としてジメチルスルホキシド(DMSO)を用いたセファデックスG-50 (排除限界分子量: 30,000) による生成物のゲルクロマトグラフィー(カラム: 1.7×70 cm)の結果、セファデックス充填層の空隙率に対応する分画番号(fraction number)の近くに単一のピークが現れた。これに対して、生成物(3mg)、 $\alpha$ -サイクロデキストリン(30mg)及びビス(2, 4-ジニトロフェニルアミノ)-ポリエチレングリコール(20mg)の混合物の同様のゲルクロマトグラフィーの結果、三つのピークが現れた。

【0039】図2は、後者のクロマトグラム(溶出曲線)を示す図である。この図の横軸は分画番号(1分画: 1.5 ml)で、縦軸は紫外線吸収測定(波長: 316.5 nm)で検出されたもので、点線の曲線が旋光性測定で検出されたものである。最初のピークが生成物である包接化合物のもので、紫外線吸収及び旋光性測定の両方で検出された。紫外線吸収測定のみで検出された第二のピークは、ビス(2, 4-ジニトロフェニルアミノ)-ポリエチレングリコールのものである。旋光性測定のみで検出された第三のピークは、 $\alpha$ -サイクロデキストリンのものである。

【0040】〔平均分子量〕<sup>1</sup>H NMRにより調べた包接化合物の平均分子量は23,200で、この値は一

リマー鎖に捕捉された $\alpha$ -サイクロデキストリン分子の数が約20であることを示唆する。一方、紫外線吸収測定で調べた包接化合物の平均分子量は26,400で、この値は一分子中に、23個の $\alpha$ -サイクロデキストリン単位が含まれていることを示唆する。

【0041】3,5-ジニトロ安息香酸エステル基や2,4-ジニトロフェニル基等の嵩高い置換基を両分子末端に有するポリエチレングリコールは、 $\alpha$ -サイクロデキストリンと包接化合物を造ら無いことを考え合わせると、本実施例の包接化合物の場合、一ポリエチレングリコール鎖に分子算盤の玉としての $\alpha$ -サイクロデキストリン単位が平均20~23個捕捉されているという結論になる。

【0042】本実施例の包接化合物の粉末X線回折パターンによると、本包接化合物は結晶性で、吉草酸やオクタノールと $\alpha$ -サイクロデキストリンとの包接化合物の粉末X線回折パターンと類似しているが、プロピオン酸やプロパノールのようなもっと小さな分子と $\alpha$ -サイクロデキストリンとの包接化合物の粉末X線回折パターンとは異なっている。これらの結果は、本実施例の包接化合物がチャンネル型構造のものと同形であることを示唆する。

【0043】

【発明の効果】本発明のゲスト高分子がエンドキャップ

されたサイクロデキストリンの包接化合物は、一個のゲスト分子たる「軸」分子に多数のホスト分子たる「回転子」分子が捕捉され、ゲスト高分子の両末端の嵩高い封鎖基のためにホスト分子が脱離することが無い。従って、通常の包接化合物が、加熱や溶剤との接触により簡単にゲスト分子とホスト分子に脱離するのに対し、本発明の包接化合物は解離を起こさない。

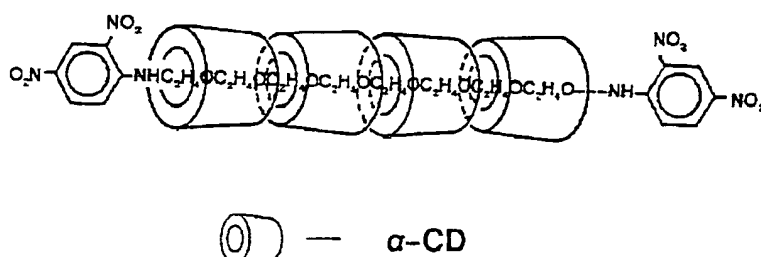
【0044】そのために、包接化及びエンドキャッピングを通して、ゲスト高分子の熱安定性、配向性、結晶性、溶解性等の諸性質の改質が可能となる。また、サイクロデキストリンの有する水酸基を利用して、包接化合物の分子内架橋（例えば、隣接するサイクロデキストリン単位間の架橋）や分子間架橋が可能となり、特異な性質を持たせることができると共に、サイクロデキストリンが配列した新規なポリマーの開発等、様々な発展性が期待される。

【図面の簡単な説明】

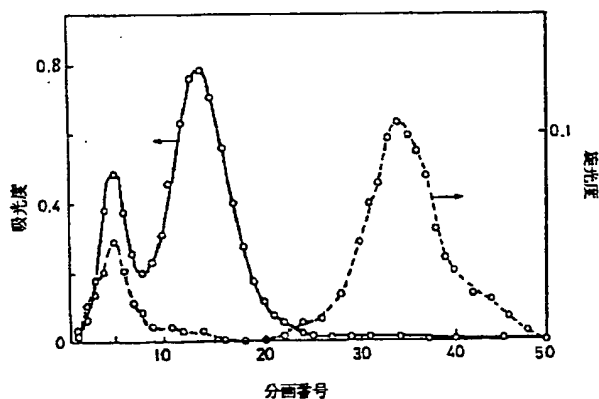
【図1】本発明のポリエチレングリコール鎖がエンドキャップされた $\alpha$ -サイクロデキストリンの包接化合物の分子構造をモデル的に表した図である。

【図2】本発明の包接化合物、 $\alpha$ -サイクロデキストリン及びビス（2,4-ジニトロフェニルアミノ）-ポリエチレングリコールの混合物のゲルクロマトグラフィーにより得られた溶出曲線を表す図である。

【図1】



【図2】



\* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

(57) [Claim(s)]

[Claim 1] a polyethylene-glycol molecule carries out inclusion to alpha-cyclodextrin molecule which constitutes an inclusion grid at the shape of food on a skewer — having — \*\*\*\* — and the aforementioned alpha-cyclodextrin molecule — from said polyethylene-glycol molecule — it cannot \*\*\*\* — carrying out — enough — \*\* — the clathrate compound of alpha-cyclodextrin with which the end cap of the guest giant molecule characterized by carrying out chemical modification of the both ends of said polyethylene-glycol molecule by the high blockade radical was carried out.

[Claim 2] above \*\* -- the clathrate compound of alpha-cyclodextrin with which the end cap of the guest giant molecule according to claim 1 with which a high blockade radical is characterized by being 2 and 4-dinitro phenylamino radical was carried out.

[Claim 3] the clathration reaction of a cyclodextrin and the ether linkage content high molecular compound is carried out — making — the bipartite child end of said ether linkage content high molecular compound — the molecule of said cyclodextrin — from the molecule of said ether linkage content high molecular compound — it cannot \*\*\*\* — carrying out — enough — \*\* — the manufacture approach of the clathrate compound of a cyclodextrin that the end cap of the guest giant molecule characterized by carrying out chemical modification by the high blockade radical was carried out.

[Claim 4] said cyclodextrin — alpha-cyclodextrin — it is — said ether linkage content high molecular compound — a Pori (ethylene glycol) bis-amine -- it is — both this giant-molecules end — a 2,4-dinitrophenyl full ora -- making the id react — said \*\* — 2 as a high blockade radical, and the manufacture approach of the clathrate compound of a cyclodextrin that the end cap of the guest giant molecule according to claim 1 characterized by performing said chemical modification by 4-dinitro phenylamino radical was carried out.

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

### [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the clathrate compound of alpha(end-capped)-cyclodextrin with which the end cap of the guest giant molecule was carried out especially about the clathrate compound of a cyclodextrin new type. Furthermore, this invention relates to the manufacture approach of the clathrate compound of a cyclodextrin that the end cap of the guest giant molecule was carried out.

[0002]

[Description of the Prior Art] The interest of the chemistry of the noncovalent bond-aggregate (noncovalent assembly), i.e., supermolecular chemistry, (supramolecular chemistry) is becoming high as recognition of the importance of the specific noncovalent bond-intermolecular interaction in a living organism increases in recent years. Two or more molecules should approach each other in noncovalent bond, and the supermolecule complex treated by supermolecular chemistry should form one complex, should systematize the function from which each molecule differed, respectively, and should say it also by a kind of compound molecule which can also perform the manifestation of the new function which was not able to be taken out with a respectively independent molecule.

[0003] The rotaxane (rotaxane) mold complex of the structure where the end cap of this shaft was carried out so that it might consist of two sorts of actual existence objects of the rotator (rotor) and shaft (axis) which were unified in noncovalent bond in the monad as one of such the supermolecules and this rotator could not be desorbed from this shaft is known. The rotaxane which uses methylated beta-cyclodextrin as a "rotator" molecule recently was compounded ("John S.Manka and David S.Lawrence, J.Am.Chem.Soc., 1990, 112 and 2440", and "Taka Venkata S.Rao and David S.Lawrence, J.Am.Chem.Soc., 1990, 112 and 3614").

[0004] As for this rotaxane, the piece as a "rotator" molecule or two methylation beta-cyclodextrin molecules carry out inclusion of the "axial" molecule of a piece.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] this invention person etc. takes an example by the possibility of a manifestation of a specific function of a supermolecule which was mentioned above. If rotaxane by which many cyclodextrin molecules as a "rotator" molecule carry out inclusion of the "axial" molecule of a piece, and the both ends of a \*\* "shaft" molecule are blocked is prepared For the particulars that many "rotator" molecules exist per "axial" molecule of a piece, and moreover the molecule of both kinds constitutes a kind of compound molecule from which it cannot be desorbed mutually Furthermore, it was going to think that the manifestation of a new function and the view of systematization were also opened, the above rotaxanes tended to be offered, and it inquired wholeheartedly.

[0006]

[Means for Solving the Problem] this invention person etc. found out that alpha-cyclodextrin generated a clathrate compound (inclusion complex) crystalline by the polyethylene glycol and high yield (Japanese Patent Application No. No. 32542 [ two to ]). This clathrate compound is the first thing which uses a high molecular compound as a guest molecule. It is thought that inclusion of the polyethylene-glycol molecule is carried out during the tunnel which many alpha-cyclodextrins as a host molecule form.

[0007] therefore, the both ends of the polyethylene-glycol chain as a guest giant molecule of the clathrate compound of the polyethylene glycol of the above [ this invention person etc. ] first, and alpha-cyclodextrin — \*\* — it considers carrying out chemical modification by the high blockade radical,

and came to complete this invention wholeheartedly as a result of examination.

[0008] that is, according to this invention, a polyethylene-glycol molecule carries out inclusion to alpha-cyclodextrin molecule which constitutes an inclusion grid at the shape of food on a skewer — having — \*\*\*\* — and the aforementioned alpha-cyclodextrin molecule — from said polyethylene-glycol molecule — it cannot \*\*\*\* — carrying out — enough — \*\* — the clathrate compound of alpha-cyclodextrin with which the end cap of the guest giant molecule characterized by carrying out chemical modification of the both ends of said polyethylene-glycol molecule by the high blockade radical was carried out is offered.

[0009] the clathrate compound of alpha-cyclodextrin with which the end cap of the guest giant molecule of this invention was carried out — setting — above \*\* — it is desirable that a high blockade radical is 2 and 4-dinitro phenylamino radical.

[0010] moreover, according to this invention, the clathration reaction of a cyclodextrin and the ether linkage content high molecular compound is carried out — making — both the giant-molecules end of said ether linkage content high molecular compound — the molecule of said cyclodextrin — from the molecule of said ether linkage content high molecular compound — it cannot \*\*\*\* — carrying out — enough — \*\* — the manufacture approach of the clathrate compound of a cyclodextrin that the end cap of the guest giant molecule characterized by carrying out chemical modification by the high blockade radical was carried out is also offered.

[0011] In the concrete embodiment of the manufacture approach of the clathrate compound of a cyclodextrin that the end cap of the guest giant molecule of this invention was carried out It is desirable that said cyclodextrin is an alpha-cyclodextrin and said ether linkage content high molecular compound is a Pori (ethylene glycol) bis-amine. both this giant-molecules end — for example, a 2,4-dinitrophenyl full ora — by making the id react said \*\* — if said chemical modification is performed by 2 as a high blockade radical, and 4-dinitro phenylamino radical, the clathrate compound of alpha-cyclodextrin with which the end cap of the guest giant molecule was carried out will be prepared.

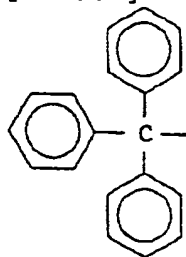
[0012] Moreover, this invention person etc. found out that beta-cyclodextrin and gamma-cyclodextrin made a clathrate compound like a polypropylene glycol and the above (Japanese Patent Application No. No. 116861 [ two to ]). both the macromolecules end of the polypropylene glycol these clathrate compounds of whose as well as the above-mentioned alpha-cyclodextrin and the case of the clathrate compound of a polyethylene glycol are the guest molecules of a clathrate compound — \*\* — chemical modification can be carried out by the high blockade radical.

[0013] In addition, even if it only calls it a "polyethylene glycol", a "PORIRO pyrene glycol", etc. on these specifications, it is the semantics included also when conversion of these biparite child ends was carried out.

[0014] above \*\* — as other examples of a high blockade radical — for example, \*\* which was replaced instead of the "2,4-dinitrophenyl radical" of the above-mentioned "2 and 4-dinitro phenylamino radical" by the trityl radical expressed with the chemical formula of the following "\*\* 1", the dansyl radical (dansyl group) expressed with the chemical formula of the following "\*\* 2", 2 and 4, and 6-trinitrophenyl group — a high radical can be mentioned.

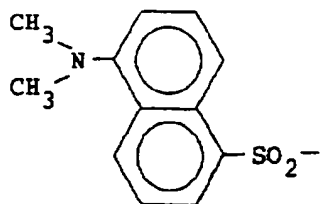
[0015]

[Formula 1]



[0016]

[Formula 2]



[0017] The manufacture approach of the clathrate compound of beta or gamma-cyclodextrin (beta- or gamma-CD) and a polypropylene glycol (PPG) is explained to the clathrate compound list of Pori (ethylene glycol) bis-amine (PEG-BA)) in more detail as what carried out conversion of alpha-cyclodextrin (alpha-CD) and polyethylene-glycol [PEG, for example, the biparite child end.

[0018] To alpha-, beta-, or one mol of gamma-CD, both are stirred and mixed in an aqueous medium so that it may become two mols or more as an alkylene glycol unit (unit) of PEG or PPG, for example, it is made to react in the ordinary temperature neighborhood for 10 seconds to 1 hour. It attaches highly using PEG and PPG so much beyond the need in cost, and there is preferably. [ no ] Since this may be in a distributed condition when using especially PPG, it is desirable to carry out ultrasonic stirring. Solid liquid separation of the generated precipitation is carried out from a reaction mixture. As the approach of this solid liquid separation, membrane separation which used filtration, centrifugal separation, ultrafiltration membrane, etc. is common.

[0019] next — as the chemical modification approach of the both ends of the guest macromolecule by the typical blockade radical — alpha-CD, the clathrate compound of PEG-BA, and a 2,4-dinitrophenyl full ora — an example in the case of making the id [2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB)] react is explained.

[0020] For example, DNFB is added to the solution of the above-mentioned clathrate compound which dissolved in solvents, such as dimethylformamide, for example, it stirs in the ordinary temperature neighborhood 10 hours — one whole day and night. A reaction mixture is thrown in in a solvent like a lot of ether, solvents, such as the ether and dimethylformamide, wash the generated precipitation, and an unreacted raw material and a by-product are removed. Furthermore, a washing product may be dissolved in dimethyl sulfoxide, it may supply and rinse underwater, and purity may be raised further. What is necessary is just to follow approaches, such as a column chromatography, in order to refine more.

[0021] the above-mentioned 2,4-dinitrophenyl full ora — instead of the id, trityl star's picture [ for example, ], dansyl chloride, 2 and 4, and 6-trinitro phenyl full ORAIDO etc. can also be used.

[0022]

[Function] both the macromolecules end of the this high molecular compound after using high molecular compounds, such as a polyethylene glycol and a polypropylene glycol, as a guest molecule and carrying out clathration to the shape of food on a skewer by using cyclodextrins as a host molecule — \*\* — if chemical modification is carried out and it blocks by the high blockade radical — this \*\* — even if a high blockade radical bars the desorption from the chain of this high molecular compound of the cyclodextrin molecule as a host molecule and heating and contact to a solvent are, it is lost that a clathrate compound \*\*\*\*\*s in a host molecule and a guest molecule.

[0023] The clathrate compound of a cyclodextrin with which the end cap of the guest giant molecule of such this invention was carried out is the synthetic supermolecule of the beginning of the form where many "rotator" molecules were blocked by the "axial" molecule of a piece. From the place where the molecular structure resembles the abacus, this invention person etc. named this "the molecule abacus (molecular abacus)."

[0024] Drawing 1 is drawing which expressed in model the molecular structure of the clathrate compound of alpha-cyclodextrin with which the end cap of the polyethylene glycol of this invention was carried out. Probably, signs that inclusion is carried out at a rate of alpha-cyclodextrin 1 unit to ethylene glycol 2 unit are known. If a polyethylene-glycol chain considers as flat-surface zigzag, it is well in agreement with the die length of ethylene glycol 2 unit being 7.0A, and the depth of the cavity of alpha-cyclodextrin being 7.1A. The same is said of the case of the clathrate compound of beta- or gamma-CD, and PPG, and it is beta- or gamma-CD 1 unit to propylene glycol 2 unit. Moreover, the methods of a list of alpha-cyclodextrin are assumed to be a head-head (head-head) and a tail-tail (tail-tail).

[0025]

[Example] Hereafter, although an example explains this invention in more detail, there is no this invention what is limited by the example.

[0026] 8ml of 15-% of the weight water solutions of an example 1 [preparation of clathrate compound of alpha-cyclodextrin with which end cap of polyethylene-glycol molecule was carried out] Pori (ethylene glycol) bis-amine (mean molecular weight: 3450) was added to 100ml of saturated water solutions of alpha-cyclodextrin, and it stirred for 30 minutes at the room temperature. The obtained suspended solid was filtered and rinsed and it dried after separating clathrate compound precipitation.

[0027] This clathrate compound was thrown in in dimethylformamide, the 2,4-dinitrofluorobenzene of the twice as many amount of 100 mols as this was added to the Pori (ethylene glycol) bis-amine, and overnight stirring was carried out at the room temperature. The obtained reaction mixture was thrown in in a lot of ether.

[0028] The obtained precipitation was filtered, and it washed with the ether 3 times, and washed by dimethylformamide, removing [ next ] unreacted 2,4-dinitrofluorobenzene, and alpha-cyclodextrin, the Pori (ethylene glycol) bis-amine, and the dinitrophenyl derivative that carried out the byproduction of isolation were removed.

[0029] Residue was dissolved in dimethyl sulfoxide and it supplied underwater. Next, the obtained suspended solid was filtered and rinsed and unreacted alpha-cyclodextrin, the Pori (ethylene glycol) bis-amine, and the water-soluble dinitrophenyl derivative that carried out the byproduction were removed.

[0030] The obtained products were collected, and it washed with the ether, and dried after that. Yield was 60%. Finally, dimethyl sulfoxide was used as a solvent, sephadex G-50 (Sephadex G-50, Pharmacia manufacture) was hung on the column chromatography used as the filler, and this product was refined. Thus, the refined product was the thing of a high grade excluding alpha-cyclodextrin, Pori (ethylene glycol) bis-amine, and dinitrophenyl derivative of isolation.

[0031] [Solubility of a clathrate compound] The product obtained by this example to each component like alpha-cyclodextrin, a Pori (ethylene glycol) bis-amine, and a bis(2,4-dinitrophenyl)-polyethylene glycol and the clathrate compound of alpha-cyclodextrin and a Pori (ethylene glycol) bis-amine being water solubility further was insolubility at water and dimethylformamide.

[0032] As for this product, there was solubility in dimethyl sulfoxide and 0.1-N caustic alkali of sodium. In the case of caustic alkali of sodium, the hydroxyl group (electric dissociation exponent=12) of alpha-cyclodextrin may ionize, and it may be solubilized by the aqueous medium. Shortly after 0.1-N hydrochloric acid neutralized the solution of a product which dissolved in caustic alkali of sodium, precipitation arose. The above-mentioned phenomenon was reversible.

[0033] [NMR analysis of a clathrate compound] This product <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectrum were what agrees with alpha-cyclodextrin [alpha-CD] and the same spectrum of the mixture containing both the components of a Pori (ethylene glycol) bis-amine [PEG-BA]. However, in the case of the generation clathrate compound, some breadth of a peak was seen.

[0034] Next, the measurement result of <sup>1</sup>H NMR is mentioned. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (270 MHz) : 8.87 (s, 2H, ortho H of phenyl), 8.30 (d, 2H, meta H of phenyl), 7.26 (d, 2H, meta H of phenyl), 5.63 (s, 6Hx20, O(2) H of alpha-CD), 5.48 (s, Hx20, 6O (3) H of alpha-CD), 4.80 (Hx20, 6C [ s and ] (1) H of alpha-CD) 4.40 (s, Hx20, 6O (6) H of alpha-CD), 3.64-3.74 (m, Hx20 and 24C(3) H, C(6) H and and C (5) H of alpha-CD), 3.51 (4x82, CH[ s and ] 2 of PEG) 3.24-3.29 (m, 12Hx20, C(2) H and C(4) H of alpha-CD)

[0035] <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O+NaOH) (270 MHz) : 8.93 (s, 2H, ortho H of phenyl), 8.17 (d, 2H and meta H (1) of phenyl), 7.05 (d, 2H and meta H (2) of phenyl), 4.74 (d, 6Hx20, C(1) H of alpha-CD), 3.59-3.75 (m, 24Hxn and C (3) H, C(6) H and and C (5) H of alpha-CD), 3.50 (s, 4Hx82, CH<sub>2</sub> of PEG) 3.19-3.32 (m, 12Hx20, C(2) H and C(4) H of alpha-CD)

[0036] Next, the measurement result of <sup>13</sup>C NMR is mentioned. <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (125.65 MHz) : 101.93 (C (1) of alpha-CD), 81.69 (C (4) of alpha-CD), 73.33 (C (3) of alpha-CD), 72.08 (C (2) of alpha-CD), 71.53 (C (5) of alpha-CD), 69.38 (PEG), 59.74 (C (6) of alpha-CD)

[0037] [Combustion analysis of a clathrate compound]

Actual measurement (calculated value over C<sub>844</sub>H<sub>1444</sub>N<sub>6</sub>O<sub>651</sub> (H<sub>2</sub>) 38) : C: 43.77 (44.51), H:6.82 (6.73), N: 0.38 (0.48)

[0038] [Gel chromatography] The single peak appeared near the fractionation number (fraction number) corresponding to the voidage of a sephadex packed bed as a result of the gel chromatography (column: 1.7x70cm) of the product by sephadex G-50 (exclusion-limit molecular weight: 30,000) using dimethyl sulfoxide (DMSO) as an eluent. On the other hand, three peaks appeared as a result of the same gel chromatography of the mixture of a product (3mg), alpha-cyclodextrin (30mg), and a bis(2, 4-dinitro

phenylamino)-polyethylene glycol (20mg).

[0039] Drawing 2 is drawing showing the latter chromatogram (elution diagram). The axis of abscissa of this drawing is a fractionation number (1 fractionation: 1.5ml), and an axis of ordinate expresses the absorbance of ultraviolet absorption measurement, and angle of rotation of optical-activity measurement. In this drawing, the curve of a continuous line was detected by ultraviolet absorption measurement (wavelength: 316.5 nm), and the curve of a dotted line is detected by optical-activity measurement. The first peak is the thing of the clathrate compound which is a product, and was detected by both ultraviolet absorption and optical-activity measurement. The second peak detected only by ultraviolet absorption measurement is the thing of a bis(2, 4-dinitro phenylamino)-polyethylene glycol. The third peak detected only by optical-activity measurement is the thing of alpha-cyclodextrin.

[0040] [Average molecular weight] The average molecular weight of the clathrate compound investigated by <sup>1</sup>H NMR is 23,200, and the number of alpha-cyclodextrin molecules with which this value was caught by the 1 polymer chain suggests that it is about 20. On the other hand, the mean molecular weight of the clathrate compound investigated by ultraviolet absorption measurement is 26,400, and this value suggests that 23 alpha-cyclodextrin units are included in a monad.

[0041] \*\*, such as 3 and 5-dinitro benzoate radical and a 2,4-dinitrophenyl radical, — in the case of the clathrate compound of this example, the polyethylene glycol which has a high substituent at the biparite child end will become the conclusion that an average of 20-23 alpha-cyclodextrin units as a ball of a molecule abacus are caught by the 1 polyethylene-glycol chain, if it takes into consideration that there is [ \*\* ] nothing about alpha-cyclodextrin and a clathrate compound.

[0042] According to the powder X diffraction pattern of the clathrate compound of this example, this clathrate compound is crystallinity and it is similar with the powder X diffraction pattern of the clathrate compound of a valeric acid, an octanol, and alpha-cyclodextrin, but it differs from the powder X diffraction pattern of the clathrate compound of a propionic acid, a smaller molecule like propanol, and alpha-cyclodextrin. These results suggest that the clathrate compound of this example is of the same shape as the thing of channel mold structure.

[0043]

[Effect of the Invention] the clathrate compound of a cyclodextrin with which the end cap of the guest giant molecule of this invention was carried out — a piece — a guest molecule — an "axial" molecule — many hosts — a molecule — a "rotator" molecule catches — having — \*\* of the both ends of a guest giant molecule — a host molecule does not \*\*\*\* for a high blockade radical Therefore, as for the clathrate compound of this invention, dissociation is not caused to the usual clathrate compound \*\*\*\*ing in a guest molecule and a host molecule simply by heating or contact to a solvent.

[0044] Therefore, it lets clathration and end capping pass, and reforming of many properties, such as the thermal stability of a guest macromolecule, a stacking tendency, crystallinity, and solubility, becomes possible. Moreover, while intramolecular branching (for example, bridge formation between the adjoining cyclodextrin units) of a clathrate compound and intermolecular bridge formation are attained and being able to give a unique property using the hydroxyl group which a cyclodextrin has, various possibilities, such as development of the new polymer which the cyclodextrin arranged, are expected.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

JPO and NCIP I are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**DESCRIPTION OF DRAWINGS**

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is drawing where the polyethylene-glycol chain of this invention expressed in model the molecular structure of the clathrate compound of alpha-cyclodextrin by which the end cap was carried out.

[Drawing 2] It is drawing showing the elution diagram obtained by the gel chromatography of the mixture of the clathrate compound of this invention, alpha-cyclodextrin, and a bis(2, 4-dinitro phenylamino)-polyethylene glycol.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

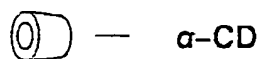
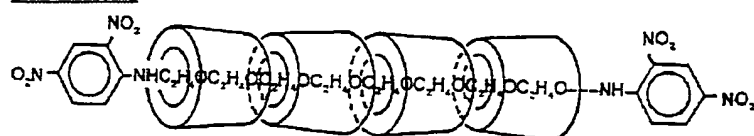
1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\* shows the word which can not be translated.

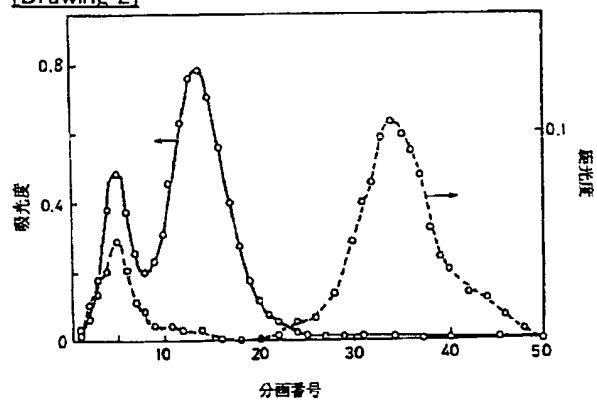
3.In the drawings, any words are not translated.

## DRAWINGS

[Drawing 1]



[Drawing 2]



[Translation done.]